Aus dem Gisela-Kinderspital zu München.
Leitender Arzt: Professor Dr. Ibrahim.

JUN 22 1921

Weitere Untersuchungen über Fermente im Darminhalt (Meconium) und Mageninhalt menschlicher Foeten und Neugeborener

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rudolf Schmidt
Medizinalpraktikant

Verlagsbuchhandlung von Julius Springer in Berlin

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Herr Professor Dr. M. v. Pfaundler

Druck von Oscar Brandstetter in Leipzig

Nachdem schon Schild[1]), Pottevin[2]), Allaria[3]) und Eduard Müller[4]) im Meconium vereinzelte Fermente hatten nachweisen können, hat sich zuerst Ibrahim[5]) [6]) [7]) [8]) [9]) und auf dessen Veranlassung Schönberner[10]) damit beschäftigt, den Darminhalt des Foetus in systematischer Weise auf seinen Fermentgehalt zu untersuchen. In diesen Arbeiten wurden zunächst die für die Verdauung praktisch wichtigsten herangezogen, während andere Fermente, die mehr theoretisch von Interesse waren, vorläufig zurückgestellt wurden. Insbesondere liegen auch quantitative Untersuchungen bis jetzt nicht vor. Ich habe es deshalb auf Veranlassung von Herrn Prof. Ibrahim unternommen, die früheren Arbeiten in dieser Hinsicht fortzusetzen.

Was die Gewinnung des Untersuchungsmaterials betrifft, so verfuhr ich wie Ibrahim und Schönberner. Die Leichen totgeborener oder kurz nach der Geburt gestorbener Kinder, die durchweg noch keine Nahrung erhalten hatten, wurden

---

[1]) W. Schild, Zeitschr. f. Hygiene **19**, 118.

[2]) Pottevin, Compt. rend. Soc. Biol. **1900**, 589.

[3]) G. B. Allaria, Il progresso Medico **1905**, Nr. 20—22. Ref. im Biochem. Centralbl. **5**, Nr. 1028, S. 377.

[4]) Ed. Müller, Arch. f. klin. Med. **92**, 199, 1908.

[5]) J. Ibrahim, Verhdl. d. Ges. f. Kinderheilk. **1908**, 21ff.

[6]) J. Ibrahim, Verhdl. d. 80. Vers. d. Ges. Deutsch. Naturf. u. Ärzte in Köln **1908**, II, 309.

[7]) J. Ibrahim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**, 19.

[8]) J. Ibrahim und Kaumheimer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**, 37.

[9]) J. Ibrahim, Biochem. Zeitschr. **22**, 24.

[10]) R. Schönberner, Über Meconiumfermente. Inaug.-Dissertation. München 1909.

möglichst bald nach dem Tode seziert, der Inhalt der meist in situ abgebundenen Darmabschnitte durch Ausstreifen entleert. Wie Schönberner unterschied ich wegen des verschiedenen Aussehens zwischen dem Inhalt aus dem oberen und unteren Dünndarm und dem des Colons. Die Portionen aus den drei Darmabschnitten wurden einzeln gewogen und unter Zuhilfename von etwas Quarzsand mit der zehnfachen Menge destillierten Wassers zerrieben. Diese Verdünnungen wurden unter Thymolzusatz aufbewahrt und teils filtriert, teils unfiltriert, wie es der einzelne Versuch erforderte, zu den Proben benutzt. Immer wurden mit der gleichen Menge gekochten Meconiums Kontrollen angesetzt. In gleicher Weise wurde der Mageninhalt bei einigen Foeten verarbeitet.

Verarbeitet wurden 7 Foeten, teils Frühgeborene der letzten Monate, meist jedoch Neugeborene, nämlich:

1. Frühgeburt im 7. Monat. Länge ca. 35 cm, Gewicht 1300 g; Sektion: 7. II. 14. 24 Stunden p. m. M. I[1]) 1,9 g, M. II 5,8 g, M. III 11,3 g.

2. Ausgetragenes Kind. Länge 54 cm, Gewicht 3600 g; Sektion: 15. II. 14. 37 Stunden p. m. Inhalt des Colons in zwei Teile geteilt. M. I 8,5 g, M. II 7,0 g, M. III (oberes Colon) 16,0 g, M. IV (unteres Colon) 16,1 g.

3. Frühgeburt im 8. bis 9. Monat. Gewicht 2300 g, Länge 45 cm; Sektion: 15. II. 14. 14 Stunden p. m. M. I 3,5 g, M. II 5,4 g, M. III 6,2 g, M. IV 5,4 g.

4. Ausgetragenes Kind. Gewicht 3100 g, Länge 51 cm; Sektion: 5. III. 14. 14 Stunden p. m. M. I 2,0 g, M. II 3,1 g, M. III 31 g, Mageninhalt 3,2 g.

5. Frühgeburt im 8. Monat. Gewicht 2200 g, Länge 46 cm. Haut in geringem Maße maceriert. Leber und Milz sehr groß. Der ganze Darm, besonders das Colon, weist starke Gefäßinjektion auf. Sektion: 5. III. 14. 40 Stunden p. m. M. I 3,3 g, M. II 8,7 g, M. III 0,9 g, Mageninhalt 0,7 g.

6. Ausgetragenes Kind. Länge 51 cm, Gewicht 3200 g; Sektion: 9. III. 14. 16 Stunden p. m. M. I 14,0 g, M. II 10,7 g, M. III 40,1 g, Mageninhalt 2,4 g.

7. Ausgetragenes Kind. Länge 56 cm, Gewicht 4400 g; Sektion: 9. III. 14. 26 Stunden p. m. M. I 8,8 g, M. II 16,6 g, M. III 90 g, Mageninhalt 2,6 g.

---

[1]) M. I = Meconium aus dem oberen Dünndarm, M. II = Meconium aus dem unteren Dünndarm, M. III = Meconium aus dem gesamten Dickdarm.

Untersuchungen des Darminhaltes.

Was das makroskopische Aussehen der einzelnen Meconiumpartien betrifft, so konnte ich immer dasselbe Verhalten wie Schönberner[1]) konstatieren. Der Inhalt des oberen Dünndarms war von weiß-gelblicher Farbe, der des unteren Dünndarms meist dunkler, oft leicht grün gefärbt. Das Colon enthielt immer große Mengen dunkelgrün, fast schwarzgrün gefärbten Inhalts von außerordentlich zäher Konsistenz[2]).

Die Reaktion des Meconiums gegen Lackmus war meist deutlich sauer, manchmal auch neutral. Einmal fand ich im Meconium aus dem oberen Dünndarm schwach alkalische Reaktion (Foetus 4).

Kohlehydrate spaltende Fermente.

Über diese Gruppe haben wir durch die früheren Arbeiten schon weitgehende Kenntnisse erlangt. So wurde die Diastase schon 1900 durch Pottevin[3]) im Meconium gefunden. Allaria[4]) konnte sie dann in den meconiumhaltigen ersten Entleerungen Neugeborener nachweisen. Ibrahim[5]) und in Übereinstimmung mit ihm Schönberner[6]) fanden das Ferment im Darminhalt bereits vom 6. Foetalmonat ab. Quantitative Untersuchungen sind bis jetzt nicht vorgenommen worden.

Zum quantitativen Nachweis bediente ich mich der 24-Stunden-Methode von Wohlgemuth[7]). Meine Resultate (auf unverdünntes Meconium umgerechnet) sind in der folgenden Tabelle niedergelegt.

---

[1]) Schönberner, l. c. S. 9.

[2]) Als einzige Ausnahme ist der leicht macerierte Foetus 5 zu nennen, dessen unterer Dünndarm große Mengen zähen grünen Meconiums enthielt, während der Inhalt des Colons von blaßgelber Farbe war. Nach seinen fermentativen Eigenschaften ergab sich jedoch kein abweichendes Verhalten gegenüber den anderen Foeten, weshalb ich die mit ihm erzielten Resultate nicht ausgeschaltet habe.

[3]) Pottevin, l. c.

[4]) Allaria, l. c.

[5]) Ibrahim, Verhdl. d. Ges. f. Kinderheilk. 1908, 32.

[6]) Schönberner, l. c. S. 10ff.

[7]) Wohlgemuth, Bioch. Zeitschr. 9, 1.

Tabelle I.

	Foetus 1 vom 7. II. 14			Foetus 2 vom 15. II. 14				Foetus 3 vom 15. II. 14			
	M. I	M. II	M. III	M. I	M. II	M. III	M. IV	M. I	M. II	M. III	M. IV
Datum des Versuchs	10. II.	9. II.	12. II.	16. II.	15. II.	15. II.	15. II.	20. II.	20. II.	20. II.	20. II.
$D_{38°}^{24\,h}$	66	66	25[1])	66	100	66	66	50	66	66	66

Wir sehen, daß in allen Darmabschnitten eine deutliche amylolytische Wirkung vorhanden ist, die sich in ihrer Stärke in allen untersuchten Meconiumpartien ziemlich gleich bleibt. Verglichen mit den Zahlen, wie sie beim Erwachsenen gefunden werden — Wohlgemuth[2]) [3]) gibt für reinen Menschenpankreassaft $D_{38°}^{24\,h} = 20000$ bis 40000 und für Speichel $D_{38°}^{24\,h} = 1100$ bis 5000 an —, sind meine Werte allerdings außerordentlich gering.

Doppelzuckerfermente. Über diese für die Verdauungsphysiologie des Säuglings so wichtige Gruppe haben die Arbeiten Ibrahims[4]), Ibrahims und Kaumheimers[5]) sowie Schönberners[6]) genauen Aufschluß gegeben. Ich habe über sie keine weiteren Untersuchungen vorgenommen.

Fettspaltende Fermente.

Ein festspaltendes Ferment konnte Ibrahim[7]) im Darminhalt eines 2080 g schweren Foetus nachweisen. Schönberner[6]) hat es dann in dem Inhalt sämtlicher Darmabschnitte gefunden. Beide benützten die Methode von Volhard und Stade[8]).

Meine Untersuchungen erstreckten sich darauf, das Spaltungsvermögen des Meconiums für Lecithin, Monobutyrin und Äthylbutyrat nachzuweisen.

---

[1]) Die Fermentlösung war vor Anstellung des Versuchs mit Tierkohle geschüttelt und filtriert worden. Durch die Adsorption des Ferments an die Kohle ist wohl der niedrige Wert zu erklären.

[2]) Wohlgemuth, Biochem. Zeitschr. **39**, 319.

[3]) Wohlgemuth, Grundriß der Fermentmethoden, S. 49. Berlin 1913.

[4]) Ibrahim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**, 19.

[5]) Ibrahim und Kaumheimer, l. c. S. 37.

[6]) Schönberner, l. c. S. 10ff.

[7]) Ibrahim, Verhdlg. d. Ges. f. Kinderheilk. **1908**, 35.

[8]) Stade, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **3**, 291.

Meine Methodik war nach Wohlgemuth[1]) folgende: Zu 10 ccm 2%ige Lecithinemulsion wurden 2 ccm der unfiltrierten Fermentlösung hinzugesetzt, gut verkorkt und nach Toluolzusatz 24 Stunden im Brutschrank gehalten. Dann wurden sowohl Proben wie Kontrollen mit $^n/_{20}$-NaOH titriert und die Differenz ihrer Acidität als Maß für die fermentative Spaltung angesehen. Für Monobutyrin und Äthylbutyrat wurde in analoger Weise verfahren, nur daß statt der 2%igen Lecithinemulsion eine 1%ige Monobutyrin- bzw. Äthylbutyratlösung Verwendung fand. Es wurden immer 2 Proben und 2 Kontrollen angesetzt. Ich gebe die Mittelwerte.

Tabelle II.

Ausgangsmaterial		Datum	Monobutyrin			Äthylbutyrat			Lecithin		
			$^n/_{20}$-NaOH in Kubikzentimetern								
Foetus	Mec.	1914	Probe	Kontrolle	Diff.	Probe	Kontrolle	Diff.	Probe	Kontrolle	Diff.
1.	I	9. II.	0,95	0,1	0,85	—	—	—	—	—	—
Sekt.	II	9. „	—	—	—	2,5[2])	0,5	2,0	6,35	3,2	3,15
7. II. 14	III	10. „	0,4	0,2	0,2	0,3	0,2	0,1	1,85	1,85	0
2.	I	16. II.	3,45	0,3	3,1	1,2	0,15	1,05	8,5[2])	1,8	6,7
Sekt.	II	15. „	—	—	—	1,15	0,2	0,95	—	—	—
15. II. 14	III	18. „	0,7	0,2	0,5	0,4	0,2	0,2	4,3	2,85	1,45
	IV	18. „	0,95	0,25	0,7	0,55	0,15	0,4	2,9	2,0	0,9
3.	I	19. II.	2,55	0,2	2,35	0,7	0,2	0,5	4,0	2,6	1,4
Sekt.	II	19. „	0,9	0,3	0,6	0,35	0,2	0,15	4,4	2,4	2,0
15. II. 14	III	19. „	0,5	0,2	0,3	0,6	0,2	0,4	2,6	2,6	0
	IV	19. „	0,5	0,3	0,2	0,3	0,25	0,05	2,6	2,3	0,3

Aus der Tabelle geht hervor, daß alle Meconiumpartien Lecithin, Monobutyrin und Äthylbutyrat spalten, es ergibt sich weiter eine Abnahme des Spaltungsvermögens in den unteren Darmabschnitten, wie dies Schönberner für die fermentative Fettspaltung im allgemeinen hat zeigen können.

Ich versuchte dann ferner noch den Nachweis einer Glycerophosphotase zu erbringen. Dieses Ferment von Grosser und Husler[3]) gefunden, spaltet Phosphorsäure ab, sowohl aus der Glycerophosphorsäure des Lecithins wie aus der synthetisch dargestellten.

---

[1]) Wohlgemuth, Grundriß, S. 105ff.

[2]) Hier wurden 5 ccm der Meconiumaufschwemmung zum Versuch verwandt (in den übrigen Versuchan nur 2 ccm).

[3]) Grosser und Husler, Bioch. Zeitschr. **39**, 1.

Nach Angabe der beiden Autoren wurde in folgender Weise verfahren: 5 ccm Fermentlösung wurden unfiltriert zu 20 ccm 1%ige Natrium-Glycerophosphatlösung (Merck) hinzugesetzt und mit Toluol versehen, gut verkorkt, 24 Stunden im Brutschrank gehalten. Dann wurden nach Zusatz von etwas NaCl und Eisessig mit Kaolin enteiweißt, filtriert, und das Filtrat mit Ammoniakmagnesiamischung auf freie Phosphorsäure geprüft. Auf quantitative Bestimmung der in Freiheit gesetzten Phosphorsäure wurde verzichtet. Immer wurden 2 Kontrollen angesetzt. Die eine mit gekochtem Meconium, die andere ohne Natrium-Glycerophosphatlösung, weil nach Grosser und Husler aus der Fermentlösung manchmal geringe Mengen von Phosphorsäure abgespalten werden.

Es wurden Versuche an 4 Foeten (1, 4, 6, 7) angestellt Immer ergab sich mit dem Inhalt aller Darmabschnitte ein eindeutiges Resultat: auf Zusatz von Ammoniakmagnesiamischung trat starke Fällung ein. Die Kontrollen blieben immer negativ.

Proteolytische Fermente.

Pepsin: Hammarsten[1]) und Zweifel[2]) konnten im Magen des Neugeborenen Pepsin nachweisen. Zweifel vermißte das Ferment bei einem 4 Monate alten Foetus. Langendorff[3]) fand es in den Mägen von Foeten des 4. Monats ab regelmäßig. Dudin[4]) konnte Pepsin und Lab erst vom 7. Foetalmonat ab nachweisen, und zwar nur in Spuren. Bei jüngeren Foeten fielen seine Versuche immer negativ aus. Im Darminhalt des Foetus ist das Ferment bis jetzt noch nicht aufgesucht worden.

Ich untersuchte sowohl Mageninhalt wie Meconium. In beiden konnte ich es nachweisen. Meine Resultate sind mit der Fuldschen[5]) Edestinmethode gewonnen.

---

[1]) O. Hammarsten, Beiträge z. Anat. u. Physiol. als Festgabe f. Karl Ludwig. 1874.

[2]) Zweifel, Untersuchungen über den Verdauungsapparat des Neugeborenen. Berlin 1874, S. 35.

[3]) O. Langendorff, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abteilg. S. 106ff.

[4]) Dudin, Über Verdauungsfermente im Magen der Foeten und Aborte. Inaug.-Diss. Petersburg 1904. Ref. im Biochem. Centralbl. **3**, Nr. 548.

[5]) Fuld und Levison, Biochem. Zeitschr. **6**, 473.

Tabelle III.

Ausgangsmaterial		Datum des Versuchs 1914	Reaktion	Wieviel ccm 1 % Edestinlösg. wurden verwandt?	Wieviel ccm der Meconiumverdünnung spalteten diese Edestinmenge?	Pepsineinheiten
Foetus	Mec.					
4. Sektion 5. III. 14	I	6. III.	schwach alkalisch	—	—	—
	II	6. „	neutral	0,3	0,5	6
	III	6. „	„	0,5	0,5	10
	Mageninhalt	6. „	„	0,5	0,25	20
5. Sektion 5. III. 14	I	6. III.	neutral	0,5	0,375	13,3
	II	8. „	„	0,5	0,75	6,6
	III	8. „	„	0,5	1,0	5
	Mageninhalt	8. „	„	0,5	0,125	40
6. Sektion 9. III. 14	I	10. u. 11. III.	sauer	0,5	$>4,0$	$<1,2$
	II	10. „ 11. „	„	0,5	$>4,0$	$<1,2$
	III	12. III.	schwach sauer	0,3	0,75	4
	Mageninhalt	10. „	sauer	0,5	0,0625	80
7. Sektion 9. III. 14	I	12. III.	schwach sauer	0,5	>3	$<1,6$
	II	12. „	sauer	0,5	0,75	6,6
	III	14. „	„	0,3	0,5	6
	Mageninhalt	12. „	schwach sauer	0,5	0,0625	80

Am stärksten spaltete demnach der Mageninhalt, der Darminhalt viel schwächer. Bei 2 Foeten (6 und 7) konnte mit Meconium aus dem oberen Dünndarm eine Spaltung mit der Edestinmethode wegen zu geringen Materials nicht nachgewiesen werden. Es gelang jedoch, qualitativ zu zeigen, daß überhaupt eine Pepsinwirkung in dem Meconium aus den betreffenden Darmabschnitten vorhanden ist. Ich ließ Meconium I, II, III von Foetus 6 und 7 auf eine Karminfibrinflocke in der üblichen Weise einwirken. Schon nach 2 Stunden hatte jedes der drei Meconien beider Foeten deutliche Verdauung bewirkt. Die Kontrolle Karminfibrin mit $^{n}/_{10}$-HCl allein blieb vollkommen negativ. Die im Meconium vorhandene Pepsinmenge ist, wie aus der Tabelle zu ersehen ist, doch recht gering. Ganz beträchtlich sind jedoch die Werte, die im Mageninhalt gefunden wurden. Sie stehen sogar nicht allzuweit hinter den für den

normalen Mageninhalt des Erwachsenen gefundenen Werten zurück, die Wohlgemuth[1]) als zwischen 100 und 200 schwankend angibt. Für das gesunde Brustkind fand Reeve-Ramsey[2]) im ausgeheberten Mageninhalt Werte, die zwischen 10 und 40 Pepsineinheiten schwanken.

Da Pepsin nur vom Magen abgesondert wird, ist das im Darminhalt nachgewiesene Pepsin offenbar vom Magen aus während des Embryonallebens dorthin weiterbefördert worden. Mit dieser Auffassung stehen die geringeren Werte für das Pepsin im Meconium gegenüber dem Pepsin im Mageninhalt in gutem Einklang.

Ob es sich nun um Pepsin oder Propepsin handelt, ist nicht ganz leicht zu entscheiden, denn bei der Edestin- wie bei der Karminfibrinmethode kann durch den HCl-Zusatz das Proferment aktiviert und deshalb die eingetretene Spaltung ganz oder teilweise durch Propepsin bedingt sein. Zur Entscheidung dieser Frage wurden folgende Versuche angestellt.

1. Die zu untersuchende Fermentlösung wurde durch Zusatz $1\,^0/_0$iger Sodalösung gegen Lackmus deutlich alkalisch gemacht und bei Zimmertemperatur $^1/_2$ bis 24 Stunden stehen gelassen. Hierauf wurde neutralisiert, zu einer bestimmten Menge der Fermentlösung die gleiche Menge $^1/_{10}$ n-HCl zugesetzt und $^1/_4$ bis $^1/_2$ Stunde zur Aktivierung bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde wie bei der Untersuchung auf Pepsin verfahren. Wir bekamen immer fast die gleichen Werte wie für Pepsin[3]). Hieraus geht mit Sicherheit hervor, daß Propepsin vorhanden war, da die Alkalisierung mit 0,5 bis $1\,^0/_0$iger Sodalösung Pepsin vernichtet[4]).

---

[1]) Wohlgemuth, Grundriß S. 150.

[2]) Reeve-Ramsey, Jahrb. f. Kinderheilk. 68, 191.

[3]) Bei dem Mageninhalt von Foetus 6 und 7 war Röhrchen 6 der geometrischen Reihe klar, während es bei dem Propepsinversuch noch eine Spur Trübung zeigte. Umgekehrt war bei Foetus 6 Mec. III bei dem Propepsinversuch eine um 1 Röhrchen weitergehende Spaltung zu verzeichnen wie für Pepsin. Wir glauben, daß diese Unterschiede innerhalb der Fehlergrenzen liegen, doch wären hier weitere Versuche mit etwas anderer Anordnung erwünscht.

[4]) Langley und Edkins, Journ. of Physiol. 7, 371. Zit. nach Oppenheimer: Über Fermente und ihre Wirkungen. Berlin 1913. S. 544.

2. untersuchten wir weiter, ob durch vorherige Aktivierung der Fermentlösung eine Verstärkung der Pepsinwirkung zu erzielen sei. Das war jedoch nicht der Fall.

Wir erhielten also, ob wir die Meconiumverdünnung ohne vorherige Aktivierung verwandten, oder ob wir zwecks Aktivierung erst einige Zeit bei saurer Reaktion stehen ließen, oder ob wir das etwa vorhandene Pepsin durch Alkalisieren vorher zerstörten und dann erst den Versuch ansetzten, immer dieselben Werte. Wir schließen daraus, daß es sich bei unseren Versuchen vorwiegend oder ausschließlich um Propepsin gehandelt hat. Nach Dudin findet sich beim Foetus nie freie HCl (ich habe leider darauf in meinen Fällen nicht speziell untersucht). Hiermit steht der Befund von Propepsin wohl im Zusammenhang, zumal auch bei saurer Reaktion des Mageninhalts nach meinen Erfahrungen die Säurewerte nur sehr gering sind.

Ein analoges Verhalten war für Lab zu konstatieren. Waren die Meconiumlösungen nicht vorher durch HCl-Zusatz aktiviert, so war eine Gerinnung der Kuhmilch nicht zu erzielen. Wurde jedoch vorher HCl zugesetzt und vor Anstellung des Versuchs wieder neutralisiert, so trat nach kurzer Zeit eine zwar nicht starke, aber doch deutliche Gerinnung der Milch ein. Es sei in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, daß Wohlgemuth und Röder[1]) in der Schleimhaut an der Luft getrockneter Mägen von Neugeborenen und Kindern bis zum 5. Lebensjahr die beiden Fermente auch nur in inaktiver Form finden konnten.

Trypsin. Schild[2]) war der erste, der mit Hilfe von Gelatineplatten ein proteolytisches Ferment im Darminhalt des Foetus nachweisen konnte. Mit Hilfe von Blutserumplatten konnte Ed. Müller[3]) dann feststellen, daß Meconium aus dem oberen Dünndarm keine oder nur geringe verdauende Kraft besitzt, während das des unteren Dünndarms und das des Dickdarms sehr stark wirkt. Eine Erklärung für diesen merkwürdigen Befund konnte er jedoch nicht geben. Dasselbe Verhalten wurde dann auch von Ibrahim[4]) festgestellt.

---

[1]) Wohlgemuth und Röder, Biochem. Zeitschr. 2, 421.

[2]) Schild, l. c. S. 118.

[3]) Müller, l. c. S. 209.

[4]) Ibrahim, Biochem. Zeitschr. 22, 29 u. 28.

Ich bediente mich zum Nachweis des Fermentes wie Müller und Ibrahim der Löffler-Platte[1]) und gelangte unter Verwendung der Meconiumverdünnungen zu denselben Resultaten. Das Meconium aus dem oberen Dünndarm war ganz oder fast ganz wirkungslos, das des unteren Dünndarms verursachte immer deutliche Dellenbildung, während der Dickdarminhalt immer die weitaus stärkste proteolytische Kraft zeigte.

Wie ist dieser eigenartige Befund zu erklären? Zunächst drängt sich wohl die Vorstellung auf, daß sich das Ferment im oberen Dünndarm vielleicht nur als inaktives Trypsinogen findet. Diese Annahme erschien jedoch bei genauerer Überlegung wenig wahrscheinlich. Denn durch die Untersuchungen von Ibrahim[2]) ist Enterokinase auch in den oberen Dünndarmabschnitten und deren Inhalt nachgewiesen. Ferner hat Ed. Müller gefunden, daß durch die bei der Plattenmethode einwirkende Temperatur von 57 bis 58° im Verlauf von 10 Stunden bereits eine Aktivierung von Trypsinogen erfolgt, während sich in unseren Versuchen sogar nach 48 Stunden noch keine Verdauung der Serumplatten ergeben hatte.

Gleichwohl stellte ich noch spezielle Untersuchungen in dieser Richtung an. Ich aktivierte sowohl mit Enterokinase [gewonnen aus der Dünndarmschleimhaut eines menschlichen Neugeborenen nach den Angaben von Ibrahim[3])] als auch nach Delezenne[4]) und Zunz[5]) mit $CaCl_2$, indem zu 2 ccm der Fermentlösung $^1/_2$ ccm 2 n-$CaCl_2$-Lösung zugesetzt wurde. Eine Verstärkung der verdauenden Kraft war jedoch in keinem Falle festzustellen.

Eine Erklärung für die eigenartige Verteilung des tryptischen Fermentes im Darminhalt des Neugeborenen läßt sich sonach auch aus diesen Untersuchungen nicht finden.

Erepsin ist durch die Untersuchungen Schönberners[6]) im Inhalt aller Darmabschnitte des Foetus nachgewiesen worden.

---

[1]) Ed. Müller und Jochmann, Münch. med. Wochenschr. **1906**, Nr. 29.

[2]) Ibrahim, Biochem. Zeitschr. **22**, 29 u. 28.

[3]) Ibrahim, Biochem. Zeitschr. **22**, 24.

[4]) Delezenne, Compt. rend. Soc. Biol. **59**, 476, 477, 523, 614.

[5]) E. Zunz, Annal. de la Soc. des sciences méd. et nat. de Bruxelles **16**, 63.

[6]) Schönberner, l. c. S. 27.

Peptolytische Fermente. Über diese Fermente haben vor allem die Arbeiten von Emil Fischer[1,2]), Abderhalden[1,3,6,7]) und ihren Mitarbeitern weitgehenden Aufschluß gebracht. Das Ferment wurde in fast allen Organen des tierischen Körpers, sowohl der Wirbeltiere wie der Wirbellosen[3]), im Speichel[4]), Pankreassaft[1,2,5]) usw. gefunden, ferner in zahlreichen Pflanzen. Vermißt wurde es jedoch im normalen Magensaft[6]).

Abderhalden und seine Schule bedienen sich zum Nachweis in erster Linie des Glycyl-l-Tyrosins[7]) und des Polarisationsapparates, während Neubauer[8,9]) und Hans Fischer besonders die Glycyltryptophanmethode ausgebaut haben.

Im Meconium ist das Ferment bisher noch nicht aufgesucht worden. Ich bediente mich zum Nachweis des Glycyl-l-Tryptophans, wie es zur Diagnostik des Magencarcinoms nach Vorschrift Neubauers und H. Fischers als „Ferment-Diagnostikum Kalle“ in den Handel kommt. Der Inhalt eines Fläschchens wurde mit 10 ccm Aq. dest. verdünnt, von der Verdünnung 2 ccm zu 3 ccm Fermentlösung hinzugesetzt. Die Gemische wurden nach Toluolzusatz, gut verkorkt, 24 Stunden im Brutschrank gehalten. Dann wurde nach vorheriger Ansäuerung mit 2% Essigsäure durch tropfenweisen Zusatz stark verdünnter $CaCl_2$-Lösung auf Tryptophan geprüft.

Ich untersuchte den Darminhalt von 4 Foeten. Alle drei Meconien ergaben ein stark positives eindeutiges Resultat.

Zu entscheiden wäre noch, ob es sich um ein selbständiges Ferment handelt, oder ob es mit Trypsin oder Erepsin identisch ist. Daß es sich nicht um eine Trypsinwirkung handeln kann, glaube ich bestimmt behaupten zu können, denn bei drei Föten hatte Meconium aus dem oberen Dünndarm auf der Löfflerplatte eine Dellenbildung, also die Trypsinwirkung

---

[1]) E. Fischer und E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 52.

[2]) E. Fischer und P. Bergell, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **37**, 1303.

[3]) Abderhalden und R. Heise, Zeitschr. f. physiol. Chem. **62**, 136.

[4]) Kölker, ebenda **76**, 27.

[5]) Wohlgemuth, Biochem. Zeitschr. **39**, 302.

[6]) Abderhalden und Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**, 230.

[7]) Abderhalden und Schittenhelm, ebenda **61**, 421.

[8]) Neubauer und H. Fischer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **97**, 499.

[9]) Neubauer und H. Fischer, Münch. med. Wochenschr. **1911**, Nr. 13.

vermissen lassen, während der obere Dünndarminhalt derselben Föten Glycyltryptophan glatt spaltete. (Ob allerdings das Darmerepsin die Spaltung nicht verursachen kann, kann ich nicht entscheiden.) Wohlgemuth[1]) gelangt auf anderem Weg zu demselben Resultat. Er macht darauf aufmerksam, daß im frischen Pankreassaft des Menschen Trypsin immer nur als Proferment zugegen ist, zur Wirkung also einer Aktivierung bedarf, daß Polypeptide jedoch durch den unaktivierten frischen Saft glatt gespalten werden.

Ich untersuchte dann noch auf Oxydasen, Peroxydasen und Katalasen.

Zum Nachweis der Peroxydasen verfuhr ich nach Carlson[2]). Frisch bereitete Guajaktinktur wurde im Verhältnis 3 : 2 mit 3% H_2O_2 gemischt und mit der zu untersuchenden Meconiumverdünnung unterschichtet. Ich konnte mit einer einzigen Ausnahme, wo die Blaufärbung nur ganz schwach angedeutet war, immer starke Reaktion erzielen. Bei Abwesenheit von H_2O_2 kam es jedoch niemals zu einer Blaufärbung. Oxydasen vermißte ich also immer. Dagegen vermochten die Meconien, gleichviel aus welchem Darmabschnitt sie stammten, aus H_2O_2 Sauerstoff in Freiheit zu setzen. Katalasen waren also immer vorhanden.

Für völlig beweisend können diese Versuche jedoch nicht gelten, da die Beimengung geringster Blutspuren nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Untersuchungen des Mageninhaltes.

Die Gewinnung des Materials gestaltete sich folgendermaßen. Nach Eröffnung der Bauchhöhle wurde der Magen in situ an der Cardia und im Bereich des Antrum pyloricum abgebunden, der Inhalt nach der Herausnahme durch Ausstreifen entleert, gewogen und mit der 10fachen Menge destillierten Wassers mit Hilfe von Quarzsand zerrieben. Verwandt wurde nur Mageninhalt von normaler Beschaffenheit, also gelb-glasigem Aussehen und zähschleimiger Konsistenz, der keine fremden Bestandteile (verschlucktes Blut usw.) erkennen ließ.

---

[1]) Wohlgemuth, Biochem. Zeitschr. **39**, 302.

[2]) Carlson, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 69.

Immer wurde die Reaktion geprüft. Ich fand gegen Lackmus 2mal neutrale, 1mal schwach saure und 1mal deutlich saure Reaktion. Ibrahim fand anläßlich früherer noch unpublizierter Untersuchungen, deren Ergebnisse weiter unten mitgeteilt werden sollen, bei Frühgeburten vom 5. Monat ab gegen Lackmus alkalische bzw. 1mal neutrale Reaktion. Der Mageninhalt von 4 ausgetragenen Kindern dagegen reagierte sauer.

Lipase.

Die Volhardsche Magenlipase, deren gastrogene Natur heute wohl allgemein anerkannt ist, wurde im Mageninhalt des Foetus zuerst von Ibrahim und Kopeć[1]) gesucht. Sie konnten sie bei einem Frühgeborenen im 9. Foetalmonat und bei 7 Neugeborenen im Magensaft[2]) nachweisen. Neue Untersuchungen über dieses Ferment wurden von mir nicht vorgenommen.

Pepsin und Lab.

Sowohl die seither erhobenen Befunde, wie die Resultate meiner eigenen Untersuchungen sind weiter oben mitgeteilt und erörtert worden.

Diastase.

In einer Reihe früherer nicht publizierter Untersuchungen hat Ibrahim im Mageninhalt ein diastatisches Ferment auffinden können. Er verfuhr folgendermaßen: Der nach den oben angegebenen Vorschriften gewonnene Mageninhalt wurde direkt einer 2%igen Stärkemehllösung zugesetzt. Die Proben wurden im Überschuß mit Toluol versetzt, gut durchgeschüttelt, und kamen gut verkorkt 12 bis 24 Stunden lang in den Brutschrank. Nach Ablauf dieser Zeit wurde filtriert und die Trommersche Probe angestellt. Gleich behandelte Kontrollen mit gekochtem Mageninhalt gaben immer negatives Resultat. Die Ergebnisse dieser Versuche hat mir Herr Prof. Ibrahim in liebenswürdiger Weise überlassen. Sie sind in der folgenden Tabelle niedergelegt.

---

[1]) Ibrahim und Kopeć, Zeitschr. f. Biolog. 53, 201.

[2]) Dies sei ausdrücklich hervorgehoben, da aus einer Notiz in Oppenheimers bekanntem Werk „Die Fermente und ihre Wirkungen“ (4. Aufl. 1, 162, 1913) geschlossen werden könnte, daß sie die Lipase nur in der Magenschleimhaut, nicht aber im Mageninhalt nachgewiesen hätten.

Tabelle IV.

Nr.	Datum	Ausgangsmaterial	Sektion nach Std.	Länge	Gewicht g	Reaktion	Versuchsdauer Std.	Resultat
1	25. III. 09	Foetus, 5. Monat	32	26	350	alkalisch	39	0
2	10. VI.	„ 6. „	15	35	590	neutral	27	0
2a	10. VI.	„ 6. „	15	35	590	„	48	+
3	28. VI.	„ 7. „	14	40	700	alkalisch	13	+
4	24. VIII. 08	Frühgeb., 7. Mon.	5	38	1100	?	20	+
5	4. VII. 09	„ 8. „	23	43	1600	alkalisch	23	+
6	13. VI.	„ 8. „	$6^1/_2$	46	1720	„	18	+
7	8. III.	„ 9. „	$8^1/_2$	46	2300	„	20	+
8	20. VII.	Neugeboren	$15^1/_2$	50	2550	schwach alkal.	$14^1/_2$	+
9	29. VI.	„	16	49	2650	sauer	41	+
10	25. III.	„	15	52	3300	„	39	0
11	9. IX. 08	„	$26^1/_2$	55	4550	„	24	0
12	23. VII. 09	„	36	56	4550	„	28	0

Hieraus geht hervor, daß in der Mehrzahl der Fälle im Mageninhalt eine Diastase zu finden war. Sie fehlte nur bei den beiden jüngsten, einem 5 und einem 6 Monate alten Foetus, und bei 3 Neugeborenen, deren Mageninhalt jedoch sauer reagierte. Ibrahim nimmt an, daß die gegen Säuren so empfindliche Diastase dadurch zerstört wurde.

Woher stammt nun dieses Ferment? Man könnte vermuten, es sei durch Rückfluß aus dem Duodenum in den Magen gelangt. Dagegen sprechen dieselben Erwägungen, die Ibrahim und Kopeć[1]) vorgebracht haben, als es darauf ankam, die gastrogene Natur der Magenlipase zu erweisen. Sie haben nämlich darauf aufmerksam gemacht, daß, wenn man einen Rückfluß des Darminhalts in den Magen annimmt, man auch im Mageninhalt das normal immer fehlende Invertin finden müßte, dessen regelmäßiges Vorhandensein im Duodenum Ibrahim[2]) nachgewiesen hatte. Daraufhin angestellte Versuche haben denn auch in der Tat ergeben, daß Invertin im Mageninhalt der Frühgeborenen und Neugeborenen stets fehlte. Es ist auch an und für sich sehr unwahrscheinlich, daß beim Foetus Darminhalt rückläufig in den Magen gelangen sollte. Viel näher liegt es, anzunehmen, daß das Ferment durch

[1]) Ibrahim und Kopeć, l. c. S. 212.

[2]) Ibrahim, Verhdl. d. 80. Versamml. d. Ges. Deutsch. Naturf. u. Ärzte 2, II, 1908, S. 310, und Verhdl. d. Ges. f. Kinderheilk. 1908, S. 34.

Verschlucken in den Magen gelangt ist. Dann erhebt sich weiter die Frage, ob es den Speicheldrüsen des Foetus entstammt, oder ob es auf verschlucktes Fruchtwasser zu beziehen ist.

Die Möglichkeit dieser letzten Annahme ist sicher vorhanden, denn Bondi[1]) und auch Ibrahim (in noch nicht publizierten Untersuchungen) ist es gelungen, im Fruchtwasser eine Diastase nachzuweisen. Dagegen spricht jedoch, daß das Ferment erst nach dem 6. Schwangerschaftsmonat im Mageninhalt gefunden wurde; man müßte denn annehmen, daß der Foetus vor dieser Zeit noch nicht schluckt. Daß das Fruchtwasser bei Foeten dieses Alters Diastase enthält, ist sicher anzunehmen, da Ibrahim[2]) Diastase im Fruchtwasser eines 24 cm langen Embryos nachweisen konnte.

Für die Annahme, daß die Diastase, wenigstens vorwiegend, verschlucktem Speichel entstammt, spricht dagegen sehr vieles. Daß die Speicheldrüsen und insbesondere die Parotis des Foetus Diastase produzieren, konnte schon Zweifel[3]) nachweisen; Ibrahim[4]) fand das Ferment regelmäßig vom 6. Monat ab in der Parotis, bei einem 4monatigen Foetus jedoch nur in Spuren. Wir sehen also, daß die Diastase im Magen ungefähr erst zu der Zeit nachzuweisen ist, in der die Speicheldrüsen ihre amylolytische Kraft zu entfalten beginnen. Endlich liegt auch kein Grund vor, weshalb die Speicheldrüsen ihr Sekret von dem Zeitpunkt an, wo sie es bilden, nicht auch in den Verdauungtraktus absondern sollten, da gerade der Nachweis der sämtlichen Verdauungsfermente im Meconium des Foetus beweist, daß alle übrigen Verdauungsdrüsen dies tun.

Immerhin besteht über die Herkunft der Diastase im Mageninhalt des Foetus keine vollkommene Klarheit. Durch quantitative Untersuchungen wäre sie jedoch vielleicht zu erlangen. Wenn man nämlich den Nachweis erbringen könnte, daß der Diastasegehalt im Magen ein wesentlich höherer ist wie im Fruchtwasser, dann wäre wohl mit Sicherheit anzunehmen, daß das Fruchtwasser für die Herkunft der Magen-

[1]) Bondi, Centralbl. f. Gynäkol. 27, 637.
[2]) Die Untersuchungen sind noch nicht publiziert.
[3]) Zweifel, l. c.
[4]) Ibrahim, Verhdl. d. Ges. f. Kinderheilk. 1908, S. 30.

diastase nicht oder wenigstens nicht ausschließlich in Frage kommt.

Ich habe deshalb mit der Wohlgemuthschen 24-Stunden-Methode eine Reihe von quantitativen Untersuchungen des Mageninhalts auf seinen Diastasegehalt vorgenommen. Vgl. folgende Tabelle.

Tabelle V.

Nr.	Ausgangsmaterial	Datum des Versuchs	Reaktion des Mageninhalts	$D^{24h}_{38°}$
1	Foetus 4, Sektion 5. III. 14	6. III. 14	neutral	66
2	„ 5, „ 5. III. 14	6. III. 14	„	40
3	„ 6, „ 9. III. 14	19. III. 14	sauer	50
4	„ 7, „ 9. III. 14	19. III. 14	schwach sauer	66

Quantitative Untersuchungen über den Diastasegehalt des Fruchtwassers liegen jedoch bis jetzt meines Wissens nicht vor, so daß die Frage noch nicht endgültig entschieden werden kann. Ibrahim fand den Wert bei dem oben erwähnten Fruchtwasser eines 24 cm langen Foetus $D^{24h}_{38°} = 20$; doch läßt sich hier auf Grund einer vereinzelten Untersuchung keine Entscheidung treffen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit möchte ich in folgenden Sätzen zusammenfassen.

1. In Ergänzung der schon früher nachgewiesenen Fermente gelang es, im Meconium noch folgende aufzufinden: Lecithinase, Monobutyrinase, Esterase, Glycerophosphotase, Pepsin, Lab, ein peptolytisches Ferment, Peroxydasen (?) und Katalasen (?). Ganz vermißt wurden nur Oxydasen.

2. Die diastatische Kraft des Meconiums schwankt zwischen $D^{24h}_{38°} = 50$ und 100.

3. Die mit dem fettspaltenden Fermente identische oder ihr doch sehr nahestehende Lecithinase, Monobutyrinase und Esterase spaltet in den unteren Darmabschnitten schwächer wie in den oberen.

4. Trypsin fehlt im oberen Dünndarm meist ganz oder ist doch bedeutend schwächer in seiner Wirkung wie im unteren Dünndarm und Colon.

5. Dieses auffallende Verhalten ist durch Ausbleiben der Aktivierung nicht zu erklären.

6. Das peptolytische Ferment des Meconiums ist mit dem Trypsin nicht identisch.

7. Die Pepsinwerte (Edestinmethode) sind im Darminhalt nur gering, im Mageninhalt dagegen beträchtlich, sie schwanken zwischen 20 und 80 Pepsineinheiten.

8. Pepsin und Lab finden sich im Magen- und Darminhalt des Foetus wahrscheinlich nur als Proferment.

9. Der foetale Mageninhalt besitzt diastatische Kraft, die wahrscheinlich auf verschlucktes Speicheldrüsensekret zurückzuführen ist. Die Werte schwanken zwischen $D_{38°}^{24h} = 40$ und 66.

Lebenslauf.

Ich wurde am 5. Mai 1889 als Sohn des Gutsbesitzers Jakob Schmidt zu Klein-Niedesheim geboren. Ich besuchte das Gymnasium zu Worms und bestand im März 1908 die Reifeprüfung. Ich widmete mich dem Studium der Medizin, und zwar studierte ich 2 Semenster an der Universität München, 4 an der Universität Erlangen, wo ich im August 1910 die medizinische Vorprüfung bestand, 1 Semester an der Universität Berlin und die drei letzten wieder an der Universität München. Hier bestand ich im Juni 1913 die medizinische Staatsprüfung. Vom 15. Juni 1913 bis 1. März 1914 war ich im Gisela-Kinderspital zu München als Medizinalpraktikant tätig.

Rudolf Schmidt.